

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 juin 2020

Par M. DELPLACE Kévin

STATUTS REGLEMENTAIRES DES PRODUITS FRONTIERES :
STRATEGIE INDUSTRIELLE ET ILLUSTRATIONS CONCRETES

Membres du jury :

Président : **Monsieur Eric SERGHERAERT**, Professeur des Universités en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

Directrice de thèse : **Madame Hélène LEHMANN**, Maître de Conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

Membres extérieurs : **Monsieur Jean-Yves PABST**, Professeur des Universités en droit et économie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg.

Monsieur Antoine DAURE, Chef de produit junior au sein des laboratoires BAYER à Loos.



**Faculté de Pharmacie
de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN VELLEZ	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Madame **Hélène LEHMANN**, Maître de Conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Vous m'avez soutenu et guidé tout au long de ce travail, de par votre disponibilité et vos précieux conseils, me permettant d'aboutir à la rédaction de cette thèse dans les meilleurs délais.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur **Eric SERGHERAERT**, Professeur des Universités en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Un grand merci pour votre disponibilité, votre lecture et pour votre présence aujourd'hui.

Soyez assuré de toute ma gratitude.

A Monsieur **Jean-Yves PABST**, Professeur des Universités en droit et économie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg.

Vous m'avez fait l'honneur d'être membre extérieur au sein du jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre présence ainsi que pour votre bienveillance durant l'année de master « Réglementation et Droit Pharmaceutique ». Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur **Antoine DAURE**, Chef de produit junior au sein des laboratoires BAYER, à Loos.

Vous m'avez fait l'honneur d'être membre extérieur au sein du jury de cette thèse, et avez accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

Je dédie cette thèse à :

Mes parents, pour m'avoir donné cette si belle éducation, qui fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi.

Pour avoir toujours cru en moi.

Maman, Papa, un immense merci.

Mon frère, ma sœur, merci pour votre soutien sans faille durant ces six années et pour toutes nos intéressantes discussions de famille.

Ma famille, merci pour vos encouragements qui m'ont permis de m'épanouir dans mes études et de trouver mon orientation actuelle.

Mes camarades, bibi l'ovni, toinou, sh'père, valou, polo, charly, cricri, matthieu, BJ, ticia, cloé, perrine et bien d'autres, pour tous les bons moments passés ensemble.

SOMMAIRE

Introduction	27
PREMIÈRE PARTIE : PRÉMIÈRES STRATÉGIES DE L'INDUSTRIEL QUANT AU CHOIX DU STATUT RÉGLEMENTAIRE D'UN PRODUIT	28
CHAPITRE PREMIER: Le médicament, qualification juridique à double entrée, par présentation et par fonction	28
Section I - Médicament par présentation	29
Section II - Médicament par fonction	31
CHAPITRE II : Le dispositif médical, définition large englobant un secteur en pleine mutation	33
CHAPITRE III : Le produit cosmétique, un produit de « bien-être ».....	37
CHAPITRE IV : Le complément alimentaire, secteur récent en pleine progression	39
DEUXIÈME PARTIE : ENJEUX DU STATUT RÉGLEMENTAIRE PAR RAPPORT À LA MISE SUR LE MARCHÉ DES PRODUITS DE SANTÉ	41
CHAPITRE PREMIER: Le médicament et le dispositif médical, un processus de mise sur le marché long, coûteux et complexe : un réel frein à leur développement ?	41
Section I - Le médicament	41
Section II - Le dispositif médical.....	51
CHAPITRE II: Le cosmétique et le complément alimentaire, processus de mise sur le marché simplifiée, réel avantage ?	57
Section I – Le cosmétique	57
Section II – Le complément alimentaire	60
TROISIÈME PARTIE : ORIENTATION DE LA STRATEGIE DE COMMUNICATION EN FONCTION DU STATUT DU PRODUIT DE SANTE.....	63
CHAPITRE PREMIER: Cadre relatif à la promotion du médicament et du dispositif médical.....	63
Section I - Le champ du grand public (GP).....	63
Section II - Le champ des professionnels de santé (PM)	65
CHAPITRE II : Cadre relatif à la promotion des autres produits de santé.....	67
Section I - Une réglementation plus souple	67
Section II – Focus sur le cosmétique et le complément alimentaire	68

QUATRIÈME PARTIE : METHODOLOGIE DE L'ATTRIBUTION D'UN STATUT REGLEMENTAIRE ET ILLUSTRATIONS CONCRETES.....	71
CHAPITRE PREMIER: Etapes clés de la réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire	71
CHAPITRE II : Illustrations concrètes issues du milieu industriel.....	73
Section I – Interface Médicament/DM : Patch Durogesic® (produit combiné).....	73
Section II – Interface Médicament/Complément alimentaire : Circadin®/Arkorelax® sommeil.....	74
Section III – Interface Médicament/Cosmétique : Colgate total®/Fluocaril Bi-fluoré 250.....	76
Conclusion.....	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les différentes classes de risque de dispositif médical ⁴

Figure 2 : de l'idée au produit, genèse d'un médicament

Figure 3 : format CTD, dossier d'AMM

Figure 4 : accès au marché d'un médicament en France, de l'AMM à la décision de remboursement et à la fixation d'un prix

Figure 5 : étapes récapitulant la mise sur le marché d'un dispositif médical en France

Figure 6 : processus d'inscription d'un dispositif médical sur la LPPR

Figure 7 : Schéma général illustrant les différentes étapes aboutissant à l'attribution d'un statut réglementaire pour un produit de santé

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: composition d'un dossier information produit (DIP)²¹

Tableau 2: composition d'un dossier relatif au complément alimentaire à base de plantes

LISTE DES ANNEXES

Annexe I – Principales catégories de médicaments en fonction de leur mode de préparation spécifique

Annexe II – Principales catégories de médicaments en fonction de leur composition ou de leur nature particulière

Annexe III – Définitions relatives aux principales familles présentes au sein des DM

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARPP : Autorité de régulation professionnelle de la publicité

ASA : Amélioration du service attendu

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BPC : Bonnes pratiques cliniques

BVP : Bureau de vérification de la publicité

CE : Communauté européenne

CE (marquage) : Conformité européenne

CEE : Communauté économique européenne

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CJCE : Cour de justice des communautés européennes

CNEDiMETS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CPP : Comité de protection des personnes

CSP : Code de la santé publique

CSS : Code de la sécurité sociale

CTD : *Common technical document*

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DIP : Dossier d'information sur le produit

DMDIV : Dispositif médical de diagnostic in vitro

DM : Dispositif médical

DMIA : Dispositif médical implantable actif

EEE : Espace économique européen

EFSA : *European Food Safety Authority*

E.g. : *Exempli gratia* (par exemple)

EMA : *European medicines agency*

GMS : Grandes et moyennes surfaces

GP : Grand public

HAS : Haute autorité de santé

I.e. : *Id est* (c'est-à-dire)

IUD : Identification unique du dispositif médical

LPPR : Liste des produits et prestations remboursables

UE : Union européenne

OMS : Organisation mondiale de la santé

ON : Organisme notifié

PM : Professionnels de santé

PSUR : *Periodic safety update report*

R&D : Recherche et développement

SA : Service attendu

SMQ : Système management qualité

SMR : Service médical rendu

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

Introduction

Les produits de santé développés par les industriels n'ont cessé de se complexifier au vu des récents progrès réalisés par la communauté scientifique. Les principaux produits sont très connus par la population, du fait de leur fréquence d'utilisation, mais il est bon de préciser que le terme « produit de santé » recouvre une quinzaine de produits uniquement sous l'égide de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). De plus, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la santé comme « *un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité¹* ». Ainsi, les produits de santé, au sens large, font partie intégrante de cette vaste définition et doivent répondre aux besoins des consommateurs.

Les acteurs, en lien avec les produits de santé, sont nombreux. Nous pouvons citer, ceux spécialisés dans le domaine du médicament (e.g., GSK), ceux qui travaillent dans l'univers du dispositif médical (e.g., MÖLNLYCKE), dans la cosmétologie (e.g., L'OREAL), ou encore ceux orientés vers le complément alimentaire (e.g., ARKOPHARMA).

Cependant, la tendance actuelle est à la diversification des statuts réglementaires relatifs aux produits de santé. Celle-ci, n'est nullement anodine et représente la finalité d'une réflexion stratégique des industriels en vue d'obtenir le statut réglementaire le plus adéquat possible en minimisant les facteurs coûts et temps, tout en équilibrant la balance bénéfice/risque (rester conforme à la réglementation en vigueur).

A cet effet, nous commencerons dans cet exposé, à distinguer les ébauches stratégiques de l'industriel quant au choix, ou compromis selon les cas, d'un statut réglementaire. Ensuite, nous verrons, quels sont les enjeux applicables à la mise sur le marché de ces produits de santé. Nous allons entrevoir également, et ce toujours d'un point de vue de l'industriel, les différentes stratégies de communication qu'il peut déployer. Enfin, nous finirons par établir une esquisse d'une méthodologie utilisable par l'industriel afin de qualifier un produit de santé, puis nous illustrerons celle-ci, par des exemples concrets.

PREMIÈRE PARTIE : PRÉMICES STRATÉGIQUES DE L'INDUSTRIEL QUANT AU CHOIX DU STATUT RÉGLEMENTAIRE D'UN PRODUIT

CHAPITRE PREMIER: Le médicament, qualification juridique à double entrée, par présentation et par fonction

Aux yeux de tous, le médicament n'est pas un produit comme les autres et constitue une catégorie *sui generis*. Ce produit de santé requiert une attention toute particulière et de ce fait, bénéficie de textes stricts permettant d'atténuer au maximum les risques pour la santé publique inhérents à sa prise.

Le texte de référence, en matière de législation pharmaceutique communautaire, est la directive 2001/83/CE, modifiée par la directive 2004/27/CE, qui institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain à l'ensemble des pays de l'Union européenne (UE).

L'article premier de la directive précitée entend par médicament à usage humain « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* ».

Les législateurs français ont transposé cette définition de la directive au niveau de l'article L.5111-1 du Code de la santé publique (CSP), et ont ajouté au champ des maladies humaines, les maladies animales. Ainsi, en France, on entend par médicament, « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

La définition issue du CSP peut être disséquée en deux parties, d'une part le médicament par présentation et d'autre part, celui par fonction.

Section I - Médicament par présentation

Aux termes de l'article L.5111-1 du CSP, un médicament par présentation est décrit comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales* ».

La notion de substance a été définie dans l'article premier de la directive 65/65/CEE comme « *toute matière, qu'elle qu'en soit l'origine ... (humaine, animale, végétale ou chimique)* ».

Quant à la notion de composition, la Cour de cassation l'a définie comme « *tous produits dans lesquels des éléments divers ont été réunis en vue d'un effet curatif ou préventif à obtenir grâce à l'association des principes actifs de ces éléments* »².

De plus, un arrêt de la Cour de justice des communautés européennes (CJCE) a précisé qu'un médicament par présentation doit être « *décrit ou recommandé comme tel au moyen d'étiquettes, de notices mais aussi chaque fois qu'il apparaît de manière même implicite mais certaine aux yeux d'un consommateur moyennement avisé que le produit en cause devrait avoir un effet tel que décrit* »³. Ainsi, la revendication d'une indication thérapeutique, d'un mode d'emploi, d'une posologie ou encore l'utilisation d'un terme d'apparence médicale suffisent à qualifier un produit en médicament par présentation.

En conséquence, la définition par présentation inclut deux caractéristiques.

-Elle est en lien avec la notion de maladie, qu'elle soit grave ou bénigne.

-L'imputabilité des propriétés curatives ou préventives au produit ne doit pas nécessairement être corrélée. A partir du moment, où la présentation revendique des effets thérapeutiques, le produit est directement classifié en médicament.

Cette définition a pour but de préserver les patients des médicaments dangereux ou des produits contrefaits en luttant contre le charlatanisme et en piégeant ceux qui vantent les mérites de produits prétendument actifs envers une maladie.

Aussi, l'industriel a tout intérêt à se méfier de la revendication de propriétés thérapeutiques relatives à son produit car il encourt le « risque » de qualifier son produit en médicament, et donc l'obligation de suivre la réglementation la plus contraignante. En outre, dans le cas d'une revendication d'effets thérapeutiques sans preuves cliniques admises par la communauté scientifique, l'enjeu d'une requalification doit être envisagée par l'industriel, car la commercialisation d'un tel produit basculerait dans l'illégalité.

Prenons l'exemple d'une boîte de gélules composées de sucre, portant un étiquetage stipulant l'indication de celles-ci dans le traitement d'un cancer. Si l'industriel choisit le médicament comme statut juridique pour ce type de produit, il engage sa responsabilité devant les tribunaux. D'un point de vue juridique, c'est un médicament par présentation car l'industriel le présente comme ayant des propriétés curatives mais d'un point de vue scientifique, c'est ubuesque.

Section II - Médicament par fonction

Aux termes de l'article L.5111-1 du CSP, on entend par médicament par fonction « *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

La qualification par fonction d'un médicament est plus objective car elle fait appel à une expertise scientifique. Elle s'articule autour de chaque substance active et de ses propriétés pharmacologiques ainsi que des excipients qui composent le produit.

Il existe des subtilités pour lesquelles l'industriel doit être vigilant, notamment l'efficacité thérapeutique, qui peut être en lien avec la concentration de la substance utilisée. Par exemple, la vitamine C à faible concentration, entre dans la composition de certains compléments alimentaires, alors qu'à partir d'une concentration supérieure ou égale à 500 mg, elle est qualifiée de médicament.

Selon la Cour de cassation, pour déterminer si un produit constitue ou non un médicament par fonction, il conviendrait de prendre en considération « *l'ensemble des caractéristiques du produit, dont notamment sa composition, ses propriétés pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques telles qu'elles peuvent être établies en l'état actuel de la connaissance scientifique, ses modalités d'emploi, l'ampleur de sa diffusion, la connaissance qu'en ont les consommateurs et les risques que peut entraîner son utilisation* »⁴.

Du point de vue de l'industriel, le risque est de sous-estimer un produit ayant des propriétés suffisantes pour être qualifié de médicament par fonction, en lui conférant un statut moins exigeant en vue de simplifier les contraintes administratives. Par exemple, si l'industriel qualifie son produit de cosmétique au lieu de le qualifier de médicament, la connaissance qu'ont les consommateurs et les risques que peuvent entraîner l'utilisation d'un cosmétique ne seront pas en adéquation avec ceux connus pour un médicament. Dans un tel cas, le consommateur serait dupé.

En conclusion, l'industriel peut se retrouver face à trois possibilités :

- Soit, le statut est évident et l'industriel n'a pas d'hésitation à avoir, ni de choix à effectuer. L'industriel pourra communiquer sur l'effet curatif ou préventif de son produit malgré les contraintes très importantes liées au statut du médicament. Dans ce cas, le produit en question répondrait avec exactitude à la définition du médicament. Nous pouvons citer l'exemple d'un médicament innovant, qui possède des propriétés thérapeutiques nouvelles et incontestables.

Dans ce cas, les étapes suivantes pour l'industriel seront :

- de classer son médicament en fonction d'un mode de préparation spécifique : spécialité pharmaceutique ou préparation magistrale (Annexe I) ;

- de classer son médicament au sein d'une catégorie adaptée en fonction de la composition ou de la nature particulière de ce dernier : médicament chimique, biologique, à base de plantes ou encore homéopathique (Annexe II).

- Soit l'industriel peut adapter son produit en fonction du statut qu'il souhaite choisir, en vue de satisfaire ses priorités, dans la plupart des cas, financières ou de temps. Il pourra ainsi modifier la composition de son produit en fonction de sa stratégie de départ.

- Soit le produit est à la frontière entre deux statuts différents car il associe deux éléments qui pris séparément relèvent d'un statut différent.

En cas de doute, l'industriel doit qualifier son produit de santé en prenant en compte la réglementation la plus stricte, à savoir celle du médicament comme l'indique l'article L.5111-1 du CSP « *Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament* ».

CHAPITRE II : Le dispositif médical, définition large englobant un secteur en pleine mutation

Le texte fondateur de la législation relative au dispositif médical (DM) est la directive 93/42/CEE. Celle-ci, précise en son article premier la définition du DM, commune à l'ensemble des pays de la Communauté européenne (CE). La directive 90/385/CEE traite, quant à elle, des dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) tandis que les règles relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) sont précisées au niveau de la directive 98/79/CE.

En France, la définition officielle a été transposée dans l'article L.5211-1 du CSP.

Cependant, et ce à partir de mai 2020, les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE seront abrogées (à l'exception de quelques dispositions) et remplacées par le règlement (UE) 2017/745.

A cet effet, il me paraît important de préciser la définition du DM à partir du texte le plus récent.

Ainsi, le règlement (UE) 2017/745 définit un DM comme étant « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:*

-diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,

-diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,

-investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,

-communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus; et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens

pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux:

-les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,

-les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point ».

Cette définition actualisée issue du nouveau règlement a été élargie par rapport aux directives précédentes, et souligne l'hétérogénéité du secteur du DM et intègre explicitement la finalité médicale.

Les dispositifs médicaux sont regroupés par classes⁵, variant en fonction du risque pour la santé.

-Classe III (classe de risque la plus élevée)

Par exemple : les implants mammaires, les prothèses de hanche.

-Classe IIb (risque potentiel important)

Par exemple : les préservatifs, les produits de désinfection des lentilles.

-Classe IIa (risque potentiel mesuré)

Par exemple : les appareils d'échographie, les couronnes dentaires.

-Classe I (classe de risque la plus faible)

Par exemple : les lunettes correctrices, les béquilles.

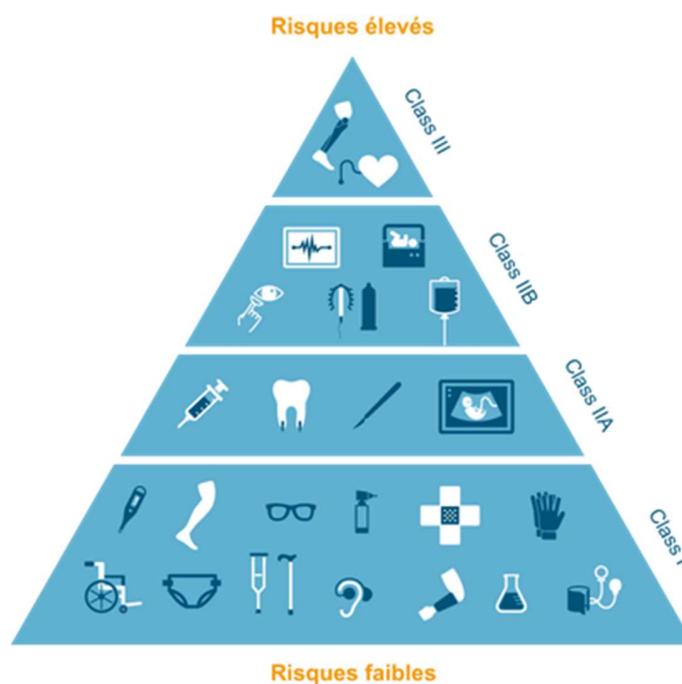


Figure 1 : les différentes classes de risque de dispositif médical⁴

Afin d'éviter tout risque d'erreur en termes de classification, l'industriel dispose de l'annexe VIII du règlement 2017/745 qui lui permet de déterminer la classe la plus adaptée à son DM, en fonction de nombreux paramètres, comme la durée d'utilisation, le but thérapeutique ou encore la partie du corps ciblée.

La définition issue du nouveau règlement nous indique que le mode d'action d'un DM est majoritairement mécanique. Cependant, ce dernier peut être assisté par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, à l'unique condition qu'ils restent secondaires, au risque d'une qualification en médicament.

Aussi, l'association des deux types d'action est possible, mais pose le problème des produits combinés. Dans certains cas, les définitions relatives au médicament et au dispositif médical ne suffisent pas à trancher quant à la qualification d'un produit qui combine une substance médicamenteuse associée à une action mécanique. L'industriel dispose de plusieurs outils, comme le *Manual on Borderline and Classification for Medical Devices*⁶ et des guides MEDDEV (aide à la rédaction d'un rapport d'évaluation clinique

conforme aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE)⁷, lui permettant d'orienter son choix.

Il existe de nombreux exemples dans le cas d'un produit pour lequel l'action mécanique est prioritaire par rapport à l'action pharmacologique accessoire d'une substance active néanmoins présente. Nous pouvons citer, les compresses avec antiseptiques ou encore les électrodes avec corticoïdes.

En résumé, l'industriel peut se retrouver confronté à deux cas de figure :

- Soit son produit présente un seul usage mécanique, et doit être qualifié sans aucune hésitation en DM.

Comme pour le médicament, de nombreuses familles existent au sein même des DM (Annexe III), offrant un panel de possibilités pour l'industriel. Celui-ci, après avoir opté pour la qualification du produit en DM, devra s'orienter vers une sous-catégorie bien précise. Les possibilités sont nombreuses et varient en fonction des propriétés intrinsèques du DM. Nous pouvons citer par exemple, le dispositif sur mesure, le dispositif actif, le dispositif implantable, le dispositif invasif ou encore le dispositif de diagnostic in vitro.

- Soit son produit n'a pas d'action mécanique initialement, mais l'industriel a la possibilité d'ajouter un effet mécanique prépondérant, afin d'obtenir la « caution médicale ». Celle-ci peut être non négligeable pour le fabricant en vue d'une amélioration de sa réputation vis-à-vis de la concurrence et de tous les avantages financiers susceptibles d'être engendrés.

Le risque pour l'industriel serait d'attribuer de tels effets à un produit qui ne les possède pas réellement, ce qui entraînerait une qualification indue de son produit en DM, avec toutes les conséquences qui en découleront.

L'industriel doit donc en fonction du contexte de l'entreprise et de l'environnement, des contraintes financières, réglementaires et politiques faire le bon choix.

CHAPITRE III : Le produit cosmétique, un produit de « bien-être »

Les premières traces de la réglementation relative aux cosmétiques arrivèrent en 1975, avec notamment la loi n°75-604 du 10 juillet 1975⁸, suite à l'affaire du talc Morhange. Cette dernière fut tristement célèbre pour avoir provoquée le décès de nombreux nourrissons par encéphalite. La directive 76/768/CEE a été publiée un an plus tard en 1976, et a établi des règles au niveau communautaire concernant la composition, l'étiquetage et l'emballage des produits cosmétiques.

Le règlement (CE) 1223/2009 est le texte majeur en lien avec la réglementation applicable aux produits cosmétiques. La définition officielle est présente dans ce texte et reprise à l'identique au niveau de l'article L. 5131-1 du CSP.

Aussi, un produit cosmétique est défini comme une « *substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».

Nous pouvons citer comme exemple de cosmétiques, les crèmes non médicamenteuses, les huiles pour la peau, les colorants capillaires, les produits de rasage ou encore les produits antirides.

Cette définition nous éclaire sur le lieu d'application « *parties superficielles du corps humain* » et sur l'action voulue « *de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».

Cependant, ne sont pas considérés comme cosmétiques, les produits destinés à être ingérés, inhalés, injectés ou implantés dans l'organisme, même s'ils revendiquent une action sur la peau, les dents, la muqueuse buccale et/ou les phanères (cheveux et ongles)⁹.

La définition reste globale et ne précise pas le processus permettant d'atteindre le résultat. Ainsi, l'industriel doit se méfier car si le produit est en contact avec l'épiderme, il pourra être considéré comme cosmétique. Cependant, si ce dernier pénètre dans le derme,

l'action systémique est possible et cela pourrait entraîner une cascade métabolique. En ce sens, le produit devra être considéré comme médicament.

L'élément clé sur lequel l'industriel peut jouer, en fonction de son souhait de développer un médicament ou un cosmétique, est donc l'atteinte ou non du derme. Une telle volonté pourrait être aisément réalisable en modulant la dose ainsi que les propriétés physico-chimiques de la molécule.

La frontière avec le médicament est donc parfois très fine, ce qui peut engendrer des erreurs de qualification. A cet effet, il est bon de rappeler que dans certains pays, notamment le Japon, il existe une catégorie dénommée « quasi-drugs ». Cette dernière, absente en France, permet à un produit dit « frontière » entre le médicament et le cosmétique de bénéficier d'un statut juridique particulier et ainsi évite toute confusion. Ces produits peuvent être utilisés par exemple, pour lutter contre l'alopecie¹⁰.

CHAPITRE IV : Le complément alimentaire, secteur récent en pleine progression

La directive 2002/46/CE regroupe l'ensemble des dispositions offrant un cadre de réflexion pour les professionnels du secteur du complément alimentaire. En France, c'est le décret n°2006-352¹¹ qui transpose cette directive européenne en droit français et qui nous éclaire sur la définition (article 2) de ce type de produit.

Ainsi, nous entendons par complément alimentaire, *« les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».*

Les ingrédients pouvant entrer dans la fabrication des compléments alimentaires sont nombreux et sont précisés dans l'article 4 du décret n°2006-352¹¹

-« les nutriments et substances à but nutritionnel ou physiologique,

- les plantes et préparations de plantes,

- les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue,

- les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine ».

Précisons également, que le complément alimentaire relève du Code de la consommation et non du Code de santé publique. Ce dernier étant bien plus protecteur en termes de sécurité pour le consommateur, notamment au vu de la réglementation applicable au médicament. Cela a pour effet, de justifier le fait qu'un complément alimentaire soit appelé produit de « confort ».

De nombreux ingrédients entrent dans la composition des compléments alimentaires, entraînant l'obligation pour les industriels de respecter les dispositions de chaque texte officiel en fonction de chaque constituant spécifique. Par exemple, si l'industriel souhaite introduire une plante (le cas échéant, une partie de plante) au sein de la composition d'un complément alimentaire, il devra suivre les dispositions relatives à l'arrêté « plantes » du 24 juin 2014¹². D'autres listes analogues peuvent être utilisées par l'industriel comme base de référence. Par exemple, l'arrêté royal Belge du 29 août 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes¹³.

Les compléments alimentaires doivent exercer une action physiologique, et non pharmacologique, immunologique ou métabolique, comme les médicaments. Il s'agit ici, à la fois d'une différence fondamentale et d'une ressemblance étroite, car les effets physiologiques entraînés par les compléments alimentaires peuvent être corrélés à une action métabolique, et ainsi rendre la différenciation avec un médicament par fonction très floue. Par exemple, le guarana présent dans certains compléments alimentaires aide à la perte de poids par une action stimulante sur le métabolisme, notamment grâce à la caféine.

Par conséquent, la frontière entre le complément alimentaire et le médicament peut s'avérer infime car les effets sont parfois proches et, les voies d'administration peuvent être communes (i.e., voie orale).

De plus, les allégations santé relatives aux compléments alimentaires sont décrites dans l'article 14 du règlement (CE) 1924/2006. Le titre de cet article précise bien que les allégations santé sont des « *allégations relatives avec la réduction d'un risque de maladie* ». L'industriel doit utiliser un vocabulaire bien particulier et spécifique au complément alimentaire. Aussi, l'industriel peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque mais se trouve dans l'impossibilité de revendiquer une indication thérapeutique dans le but de prévenir ou guérir une pathologie. Par exemple, il peut indiquer sur l'étiquetage que le calcium aide à réduire les risques en lien avec l'ostéoporose. Cependant, il ne peut pas inscrire que le calcium prévient l'ostéoporose.

Le risque étant la qualification du produit de santé en médicament par présentation.

DEUXIÈME PARTIE : ENJEUX DU STATUT RÉGLEMENTAIRE PAR RAPPORT À LA MISE SUR LE MARCHÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

CHAPITRE PREMIER: Le médicament et le dispositif médical, un processus de mise sur le marché long, coûteux et complexe : un réel frein à leur développement ?

Section I - Le médicament

§1. Le médicament allopathique d'origine chimique

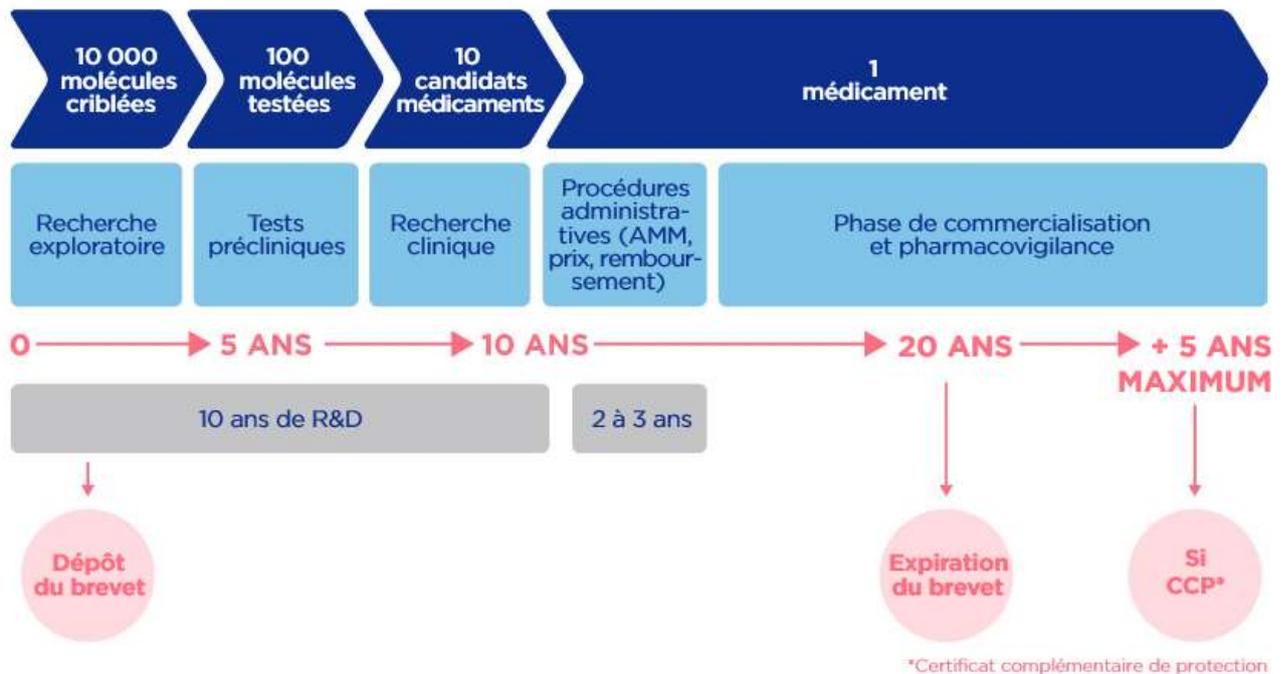


Figure 2 : de l'idée au produit, genèse d'un médicament¹⁴

Le processus débute lors de la phase de recherche fondamentale ou exploratoire¹⁵ et, a pour but d'identifier la cible du médicament, la plupart du temps un récepteur ou une enzyme. A lieu ensuite, ce qu'on appelle le « screening », c'est-à-dire, le fait de tester des milliers de molécules grâce à un robot pour ne garder finalement qu'une centaine de molécules appropriées.

Une fois les bonnes molécules retenues, le chercheur a la possibilité de déposer un brevet afin de protéger pendant 20 ans l'innovation liée à ces molécules. Un certificat complémentaire de protection peut être accordé dans certain cas et octroie une prolongation de 5 ans.

La phase d'études précliniques¹¹ constitue l'étape suivante. Elle débute par des études de pharmacologie expérimentale qui consistent à tester l'efficacité de la molécule sur des systèmes inertes (cellules et cultures), puis sur des animaux. Dans un second temps, des études toxicologiques sont réalisées afin de déterminer les potentiels effets indésirables des candidats médicaments. Enfin, des études pharmacocinétiques ainsi que pharmacodynamiques sont effectuées dans le but de prendre connaissance du devenir de la substance médicamenteuse dans un organisme vivant ainsi que des effets produits par celle-ci.

La phase d'études cliniques¹¹, quant à elle, doit être réalisée selon les bonnes pratiques cliniques (BPC). De plus, l'industriel doit garder à l'esprit que l'autorisation par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), après avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) est une condition *sine qua non* au lancement des tests. Trois phases cumulatives entrent dans le processus d'essais cliniques, à savoir :

-la phase 1 qui se compose d'études de tolérance ou d'innocuité pour lesquelles des quantités croissantes de la molécule sont administrées à des volontaires sains afin d'évaluer un profil de tolérance du produit ;

-la phase 2 qui a pour objectif de tester l'efficacité du produit sur de petites populations. Il s'agit ici de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur avec le moins d'effets secondaires possibles ;

-la phase 3 qui comporte des études « pivots », dans lesquels l'efficacité et la sécurité de la molécule sont étudiées en fonction du traitement de référence ou d'un placebo. Cette dernière se déroule en présence d'un groupe important de sujets malades (jusqu'à plusieurs milliers de patients).

L'industriel qui souhaite opter pour le statut de médicament doit être averti que les coûts de R&D (Recherche et développement) explosent depuis quelques années à cause de

l'augmentation des coûts en lien avec les études cliniques. Plusieurs causes sont démontrées comme,

-la complexification des protocoles d'inclusion des patients ;

-la durée des études cliniques qui tend à augmenter ;

-les nouveaux domaines d'étude (e.g., les maladies dégénératives) qui entraînent un taux d'échec important¹¹.

Suite à cette longue étape de R&D, le laboratoire doit s'adonner à une phase administrative dans le but d'obtenir l'AMM (Autorisation de mise sur le marché). Son obtention est conditionnée par le type de procédure qui est, soit imposé à l'industriel en fonction du type de médicament qu'il développe ou choisit par celui-ci s'il en a la possibilité et si cela est en accord avec sa stratégie initiale.

Aussi, au niveau de l'Europe :

● Si l'industriel développe un médicament,

- dérivé des biotechnologies,

- ou innovant à usage vétérinaire,

- ou à usage humain contenant une nouvelle substance active et destiné au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires,

- ou désigné comme médicament orphelin, il sera dans l'obligation de soumettre un dossier en vue de son enregistrement auprès de l'EMA (*European medicines agency*). Il entrera dans un processus lié à une procédure centralisée définie dans le règlement 2309/93/CEE modifiée par le règlement 726/2004/CEE.

● En cas de non-obligation de suivi de la procédure centralisée (i.e., pour les classes de médicaments non concernées), l'industriel peut se tourner vers la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la directive 2001/83/CE modifiée par la directive

2004/27/CE) ou la procédure décentralisée (prévue dans la directive 2004/27/CE), en fonction des cas.

- Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, le laboratoire soumet son dossier à l'agence nationale responsable de la délivrance de l'autorisation d'un pays déterminé. L'autorisation octroyée dans cet Etat de référence s'étend aux autres Etats membres. Cette procédure est applicable si le médicament bénéficie déjà d'au moins une AMM dans un pays membre de l'UE.

- Dans le cadre de la procédure décentralisée, le laboratoire soumet son dossier auprès des tous les Etats membres. L'évaluation se fait par un Etat membre de référence. Si l'autorisation de mise sur le marché est octroyée, elle l'est de manière simultanée pour tous les Etats membres. Cette procédure est applicable si le médicament ne dispose d'aucune AMM nationale dans l'UE.

Au niveau de la France :

- Si le nouveau médicament est uniquement destiné à être mis sur marché français, le laboratoire doit soumettre un dossier à l'ANSM, via la procédure nationale¹⁶.

La mise sur le marché concernant le médicament doit passer par l'obtention d'une AMM à la suite d'une soumission d'un dossier de l'industriel à l'EMA ou à l'ANSM. Cet organisme évalue le rapport bénéfice risque du médicament et peut octroyer l'autorisation à l'unique condition que celui-ci est positif. L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant. Seules les données scientifiques en lien avec les phases de R&D sont considérées dans l'évaluation de ce dossier (aucune considération économique).

Le dossier de soumission composé de cinq modules doit être présenté selon un format standard dit CTD¹⁷ (*Common technical document*). C'est un format commun à tous les états de l'Espace Economique Européen (EEE) quelle que soit la procédure de demande (nationale, centralisée, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle).

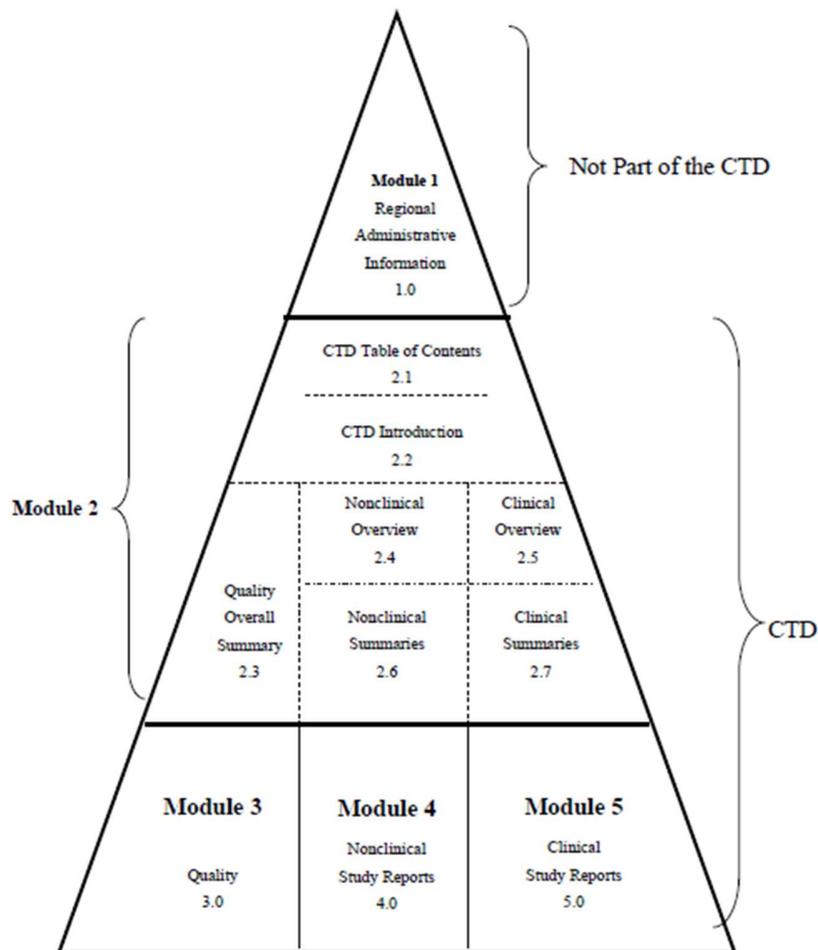


Figure 3 : composition d'un dossier d'AMM au format CTD¹⁴

La composition du dossier doit suivre le schéma suivant :

- Module 1 : données administratives et pièces justificatives obligatoires.
- Module 2 : synthèses des données qualité, précliniques et cliniques.
- Module 3 : données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
- Module 4 : données non cliniques.
- Module 5 : données cliniques.

L'évaluation d'un dossier d'AMM repose sur trois piliers, la qualité (module 3), la sécurité (module 4) ainsi que l'efficacité (module 5) de la substance active. L'AMM est accordée pour une période probatoire de cinq ans, qui est renouvelable de façon illimitée, sauf si découverte de données de pharmacovigilance négatives.

La constitution d'un dossier d'AMM est un facteur à ne pas négliger pour le laboratoire car c'est une étape très longue à réaliser (ce dernier peut atteindre cent mille pages). La rédaction de celui-ci, engendre obligatoirement un coût humain et financier très important.

Une fois l'AMM obtenue, l'industriel en fonction de son souhait de demander ou non l'inscription de son médicament sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, doit franchir un certain nombre d'étapes détaillées ci-dessous¹⁸

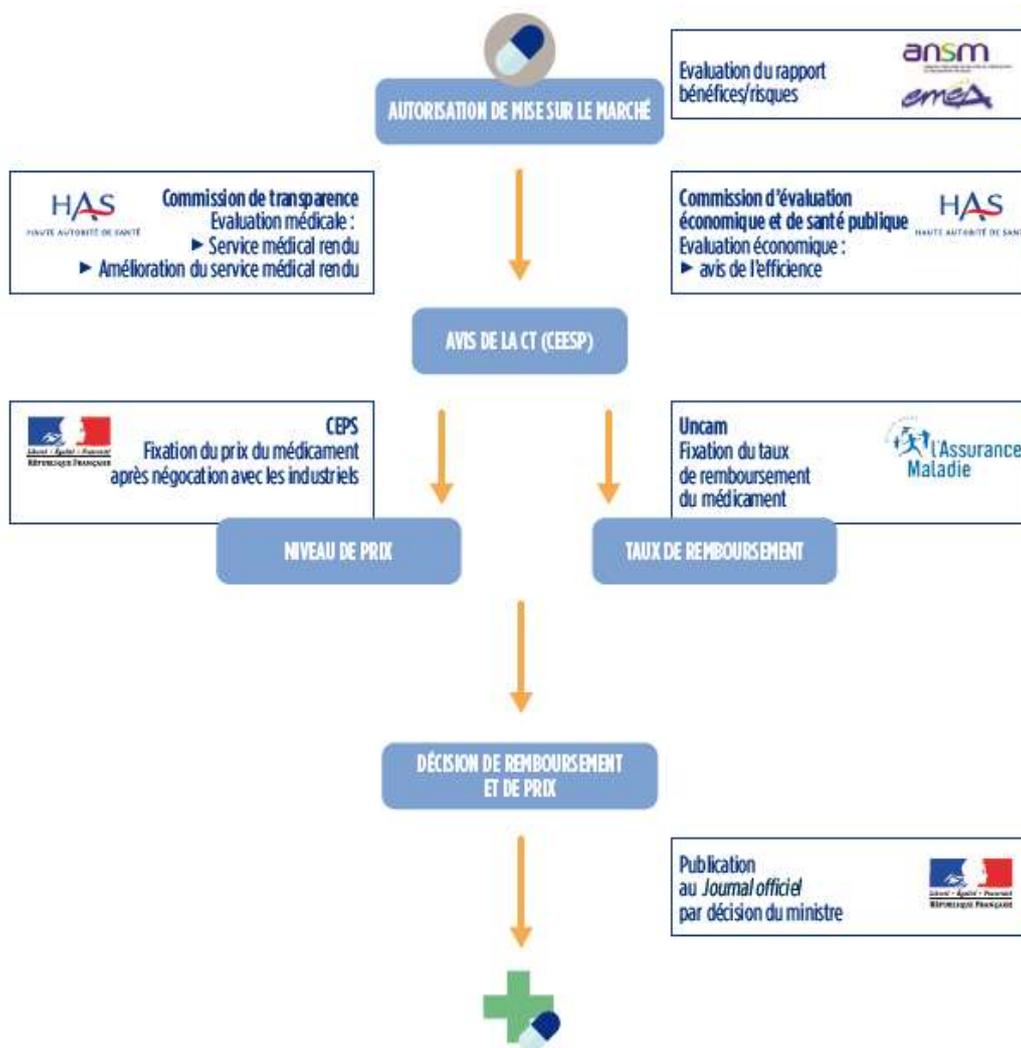


Figure 4 : accès au marché d'un médicament en France, de l'AMM à la décision de remboursement et à la fixation d'un prix¹⁵

Dans un premier temps, tout nouveau médicament doit faire l'objet d'une évaluation scientifique et médico-économique par une autorité indépendante de toute tutelle ministérielle, la Haute autorité de santé (HAS).

Deux critères sont évalués :

- Le service médical rendu (SMR), qui détermine l'accès au remboursement et le taux de remboursement de l'innovation considérée. Cet indicateur, qui est mesuré à un moment donné, prend en compte la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est

indiqué ainsi que des données propres au médicament dans une indication donnée. Par exemple, l'efficacité et les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, l'existence d'alternatives thérapeutiques ou encore l'intérêt pour la santé publique.

-L'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui participe à fixer le prix d'un médicament entrant dans le champ du remboursable. Cet indicateur prend en compte le progrès thérapeutique apporté par le médicament, en comparaison avec les alternatives thérapeutiques existantes (si applicable).

De plus, certaines innovations prometteuses ou ayant un impact budgétaire estimé élevé font l'objet d'une évaluation médico-économique par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Cet organisme doit éclairer la fixation du prix des innovations en rendant un avis, tenant compte de l'impact économique de celles-ci avant la mise sur le marché.

Par la suite, d'une part, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) fixe le taux de remboursement d'un médicament en fonction du niveau du SMR.

D'autre part, le prix du médicament est déterminé par le Comité économique des produits de santé (CEPS) en fonction de son niveau d'ASMR. Enfin, une négociation entre le CEPS et le laboratoire concerné permet de fixer le prix définitif, en prenant en compte le niveau d'ASMR, le prix pour les traitements existants dans une pathologie donnée, ainsi que le prix fixé pour le même type de traitement à l'étranger. A l'opposé, pour les médicaments qui ne sont pas remboursables, le laboratoire peut fixer un prix libre avec tact et mesure.

De plus, Il peut choisir volontairement de ne pas réaliser un dossier de remboursement si le médicament est hors liste afin de pouvoir diffuser de la publicité auprès du grand public.

Dès que le médicament entre sur le marché et ce, pendant toute la durée de vie du produit, l'industriel doit effectuer de la pharmacovigilance. Ainsi, tous les effets indésirables liés à l'utilisation du médicament doivent être signalés selon un certain délai aux organismes réglementaires. L'industriel doit également envoyer un PSUR (*periodic safety update report*) tous les six mois pendant les deux premières années de vie du médicament, puis tous les ans pendant les trois années suivantes et enfin tous les cinq ans.

En résumé :

De l'idée initiale à la mise sur le marché d'un médicament, le processus est :

- très sélectif : sur dix mille molécules criblées, dix en moyenne sont admissibles à un dépôt de brevet et une seule franchit toutes les étapes afin de devenir médicament ;
- très long : douze ans en moyenne ;
- très coûteux : investissement d'au moins neuf-cents millions de dollars en moyenne ;
- très complexe : l'industriel doit franchir de nombreuses étapes, en démarrant par la R&D, puis la constitution d'un dossier d'AMM, la phase de demande de remboursement éventuelle et de fixation du prix pour les médicaments remboursables et par un suivi de l'utilisation en vie réelle de son médicament tout au long de sa durée de vie sur le marché. Ce long processus dresse un panorama systémique très complexe dans lequel le paysage réglementaire est très contraignant et doit être appréhendé dès le début par des études de faisabilité du projet.

§2. « Me too » et générique : deux exemples de stratégie en vue d'une diminution des facteurs coûts et temps

-« Me too » : avant l'expiration du brevet

Les « me too » représentent les médicaments contenant des principes actifs appartenant à la même classe qu'un chef de fil. Ces molécules offrent dans la plupart des cas peu de valeurs cliniques supplémentaires par rapport aux médicaments de référence et entraînent une augmentation des coûts des soins, d'où une polémique importante sur le sujet¹⁹.

Toutefois, l'avantage est considérable pour le laboratoire car cela lui permet de réduire la durée de l'étape concernant la recherche exploratoire en se basant sur un chef de fil médicament possédant des propriétés intéressantes, malgré l'obligation d'effectuer l'intégralité du cheminement des essais cliniques²⁰.

Le but principal du laboratoire est de partager le marché avec le médicament protégé par un brevet.

-Générique : après l'expiration du brevet

Le brevet, d'une durée de vie de 20 ans voire de 25 ans en cas d'obtention d'un certificat complémentaire de protection (CCP), permet une protection de non-reproductibilité par la concurrence d'une innovation. Une fois ce délai dépassé, les laboratoires ont la possibilité de copier la molécule d'un médicament déjà autorisé car celui-ci est tombé dans le domaine public.

A ce sujet, le médicament générique doit posséder la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et prouver qu'il dispose de la même efficacité thérapeutique (études de biodisponibilité) que le princeps. A l'opposé, le générique peut admettre des différences au niveau des excipients. Certains d'entre eux (à effets notoires) peuvent poser des problèmes à une certaine catégorie de la population (patients sensibles ou intolérants).

L'industriel d'un point de vue du module pharmaceutique, dispose des mêmes exigences en termes de qualité pour un générique que pour un princeps. Cependant, les preuves concernant l'efficacité et la sécurité du médicament générique sont apportées par les données de biodisponibilité²¹. En d'autres termes, le laboratoire doit justifier des données équivalentes entre le princeps et le générique au niveau de l'étendue de l'absorption systémique d'une substance intacte.

Ainsi, l'avantage principal pour l'industriel est la non-réalisation des études précliniques et cliniques car le principe actif a déjà fait l'objet de ces études lors de la demande d'AMM du médicament d'origine. Cela lui permet des gains de temps et d'argent considérables. A noter, que cette stratégie du générique est très prisée de nos jours car 90% des nouvelles AMM nationales sont directement corrélées aux génériques.

Section II - Le dispositif médical

La mise sur le marché d'un DM est conditionnée, dans la majorité des cas, à l'obtention du marquage CE (Conformité européenne) et implique systématiquement sa conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performances. Ces dernières sont liées à la finalité du DM ainsi qu'à sa classe de risque, et sont explicitées dans le règlement 2017/745 pour les DM ou les DMIA.

Ainsi, nous allons faire un focus sur le DM de manière générale, en y associant le DMIA. Toutefois, le DMDIV est exclu de la présentation car celui-ci admet des spécificités et sort du cadre générale (règlement 2017/746).

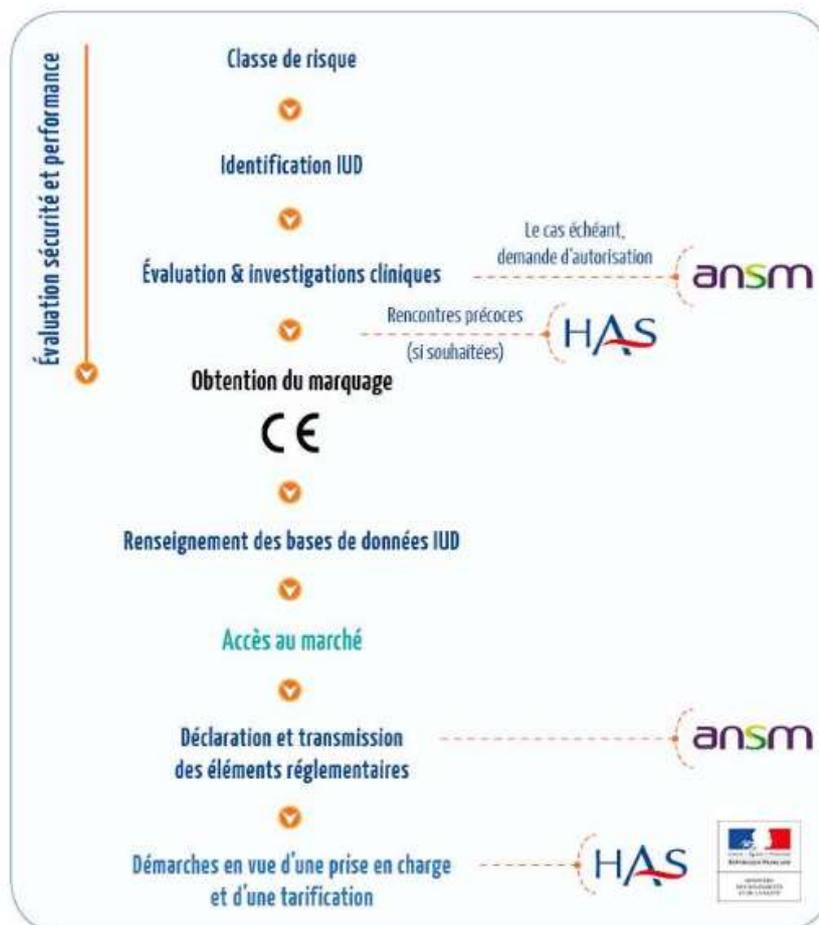


Figure 5 : étapes récapitulant la mise sur le marché d'un dispositif médical en France²²

Le processus d'obtention du marquage CE, particulièrement le choix de la procédure d'évaluation ainsi que les exigences requises, varient en fonction de la classe de risque du DM (cf. figure 2). Pour les DM de classe I (non stérile ou sans fonction de mesurage), le fabricant peut réaliser une auto-certification et apposer lui-même le marquage CE. Cependant, pour les autres classes de DM, l'intervention d'un ON (Organisme notifié) est systématique.

La stratégie, pour laquelle l'industriel pourrait opter sous réserve de remplir les conditions nécessaires, serait de positionner son DM en classe I afin de simplifier les procédures administratives de façon conséquente.

La traçabilité du DM a été renforcée, selon l'article 27 du règlement 2017/745, par un système d'identification unique (système IUD). En effet, chaque DM ou le cas échant, chaque conditionnement sera doté d'un identifiant unique. Le fabricant devra inscrire et mettre à jour ces identifiants dans la base de données IUD.

L'article 52 du règlement 2017/745 explicite les procédures d'évaluation d'un DM, qui varient en fonction des spécificités propres à chaque DM et de la classe de risque. Le contenu de celles-ci, se composent de l'audit du SMQ (Système management qualité) du fabricant (sauf pour certains dispositifs de classe I) et d'un contrôle de la documentation technique des dispositifs par l'ON.

Le dossier technique (annexe II du règlement) se compose de toute documentation permettant de comprendre les installations de fabrication, le procédé de fabrication, la conception et les données sur les performances des dispositifs, y compris leur destination, et de manière suffisamment détaillée pour que l'autorité compétente puisse s'assurer que les exigences générales en matière de sécurité et de performances (annexe I du règlement) soient remplies.

L'article 61 du règlement vise à éclairer l'industriel à propos du déroulement de l'évaluation et des investigations cliniques (i.e., les essais cliniques). Dans certains cas exceptionnels, l'industriel a la possibilité de recourir à la notion « d'équivalence ». Aussi, l'évaluation clinique est sous la responsabilité du fabricant, qui doit préciser et justifier le niveau de preuves cliniques nécessaires afin de démontrer la conformité aux exigences de sécurité et de performance. Cette évaluation doit être conduite par une procédure

fondée sur des publications scientifiques pertinentes, des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles ainsi que des alternatives.

D'autre part, des investigations cliniques doivent être réalisées pour les dispositifs implantables ainsi que les DM de classe III sauf si les trois critères suivants sont respectés :

-le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant,

-l'équivalence avec ce dispositif est démontrée et approuvée par l'ON,

-l'évaluation clinique du dispositif actuellement commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performance²⁰.

De plus, et comme pour les médicaments, avant d'initier une recherche biomédicale, le fabricant doit obtenir au préalable un avis positif du CPP et une autorisation de l'ANSM.

Un dispositif peut être considéré comme équivalent à un autre si l'industriel a la possibilité de regrouper l'ensemble de ces conditions cumulatives (annexe XIV-A-3 du règlement) :

-l'équivalence clinique (par exemple : destination, localisation, population),

-l'équivalence technique (par exemple : spécifications, propriétés, installation),

-l'équivalence biologique (par exemple : biocompatibilité, tissus, matériaux).

Ces caractéristiques respectives des deux DM ne doivent pas admettre de différence cliniquement significative par rapport à la sécurité et aux performances du DM, et s'appuient sur une justification scientifique appropriée.

Par conséquent, l'industriel a donc tout intérêt à respecter les critères précités, dont le système d'équivalence, s'il souhaite développer un DM de classe III ou un DMIA, au risque de devoir réaliser des essais cliniques, qui nous le savons sont très chronophages et très coûteux.

Une fois la conformité validée, le fabricant peut remplir la déclaration de conformité UE et apposer le marquage CE. Suite à cette étape, le DM pourra être commercialisé dans un

ou plusieurs pays sur le marché européen. Cependant, l'industriel doit effectuer les procédures adéquates afin que le DM soit pris en charge par la collectivité en fonction des données relatives au bénéfice clinique et à la place dans la stratégie thérapeutique. Différentes modalités de prise en charge des dispositifs existent et dépendent, en autres, des modalités d'utilisation du DM²⁰.

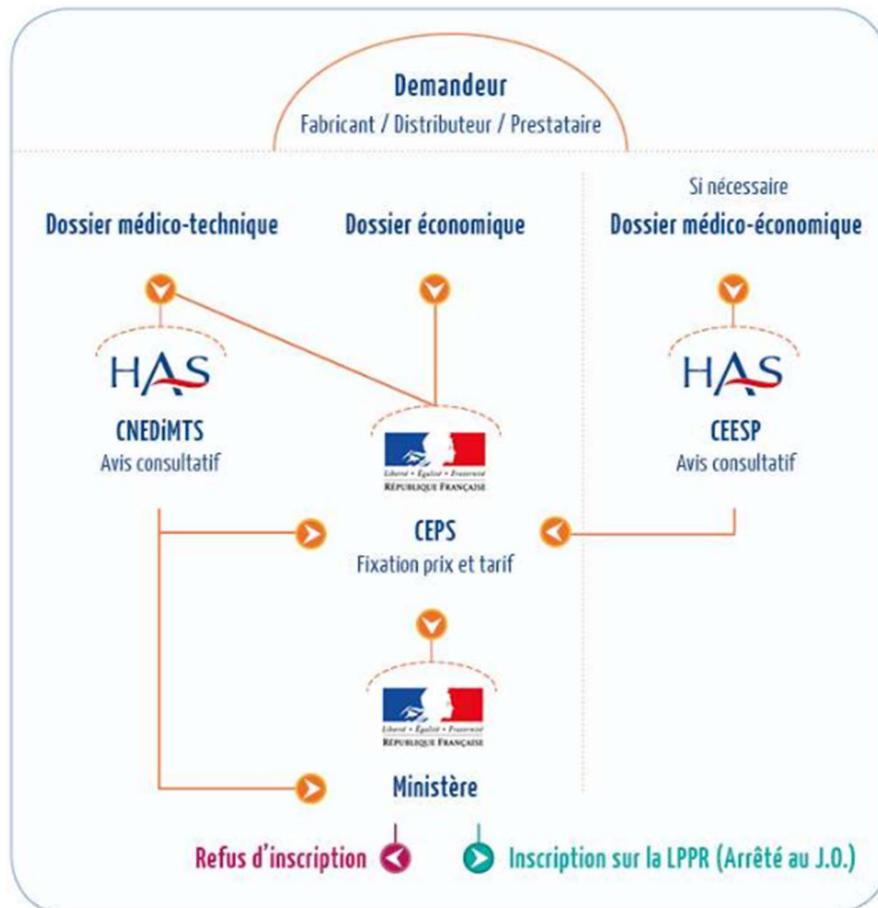


Figure 6 : processus d'inscription d'un dispositif médical sur la LPPR²⁰

Prenons l'exemple pour la suite, d'un DM à usage individuel utilisable en ville. Celui-ci est directement pris en charge grâce à son inscription sur la LPPR selon les modalités décrites dans l'article L.165-1 du CSS.

L'évaluation des DM et des technologies de santé, en vue d'un remboursement par l'Assurance maladie, est réalisée par la CNEDiMITS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé), composante de la HAS.

C'est au fabricant de faire la demande d'une évaluation médico-technique pour une première inscription de son DM sur la LPPR, pour modifier les conditions d'inscription ou encore pour un renouvellement d'inscription du dispositif.

Dans le cadre d'une première inscription, cette Commission émet un avis sur l'appréciation du service attendu (SA) et, si celui-ci est suffisant, sur l'appréciation de l'amélioration du service attendu (ASA).

Le SA est évalué dans chaque indication et, est corrélé à deux critères définis dans l'article R.165-2 du CSS.

-L'intérêt du produit au regard de son effet thérapeutique, diagnostique, de ses effets indésirables ou risques liés à son utilisation et de leur place dans la stratégie thérapeutique compte tenu des autres thérapies disponibles.

-Son intérêt en santé publique attendu, notamment son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, son impact sur le système de soin et sur les politiques ou programmes de santé publique.

Une fois l'obtention d'un SA suffisant, la CNEDMiTS doit rendre un avis concernant l'ASA par rapport à un produit ou à une prestation comparable. L'ASA est considérée comme un des critères permettant au CEPS de fixer le tarif d'un DM. Les autres critères sont, par exemple, les volumes de vente prévus ou constatés ou encore les montants remboursés par l'Assurance maladie prévus ou constatés.

De plus, comme pour le médicament, la CEESP rend un avis d'efficience dans le cadre d'une évaluation médico-économique, lorsque le DM possède un ASA de I à III et qu'il est susceptible d'entraîner des dépenses importantes au niveau de l'Assurance maladie. L'industriel doit donc réaliser un dossier d'évaluation économique lorsqu'il est concerné.

L'inscription sur la LPPR d'un DM est un enjeu crucial pour l'industriel, en vue d'un remboursement par les assureurs qui a pour but d'accélérer le retour sur investissement, et ainsi satisfaire l'un des objectifs principaux du laboratoire.

Par le même principe que pour le médicament, le DM possède son propre système de suivi sur le marché, la matériovigilance. Elle concerne tous les DM, qu'ils soient marqués CE ou non, et a pour but d'éviter la production ou la reproduction de risques ou incidents en lien avec l'utilisation d'un DM. L'industriel doit impérativement informer l'ANSM des incidents remarquables dans les délais réglementaires fixés, qui dépendent de la classe de risque du DM. De plus, le laboratoire doit envoyer le PSUR pour les DM de classes IIa, IIb et III et/ou le rapport sur la surveillance pour un DM de classe I. Ce PSUR doit être envoyée à l'ON selon les besoins et au moins tous les deux ans pour les DM de classe IIa, et tous les ans pour les DM de classe III²⁰.

Suite à ces explications relatives à la mise sur le marché du médicament et du DM, nous nous rendons bien compte de la complexité du processus. Toutefois, le médicament reste le produit de santé qui dispose des réglementations les plus contraignantes mais le DM tend à le rattraper au fil des évolutions réglementaires et législatives.

CHAPITRE II: Le cosmétique et le complément alimentaire, processus de mise sur le marché simplifiée, réel avantage ?

Section I – Le cosmétique

Le développement d'un cosmétique est une étape très courte par rapport à celle d'un médicament. Il faut compter en moyenne un an mais la durée de vie du cosmétique et, également très réduite, entraînant des phases de modernisation obligatoires.

De plus, depuis l'entrée en vigueur du règlement 1223/2009, les fabricants ont interdiction de mener des essais sur des animaux, bouleversant les anciennes pratiques, et laissant place à des alternatives comme les méthodes in vitro, in vivo ou encore in silico. Cependant, certains cosmétiques doivent entrer dans le cadre d'essais cliniques, et de ce fait comme pour le médicament ou le DM, obtenir une autorisation de l'ANSM après un avis favorable du CPP.

Selon l'article 4 de ce même règlement, une personne responsable doit être désignée pour tout produit cosmétique mis sur le marché européen. Cette personne peut être le fabricant, l'importateur, le distributeur ou toute autre personne qui a les qualifications nécessaires, et a pour rôle de garantir le respect des dispositions du règlement. De plus, aux termes de l'article 11 du dudit règlement, la personne responsable représente le garant du dossier relatif à un produit cosmétique, à savoir le dossier d'information produit (DIP).

La documentation ainsi que les preuves scientifiques relatives à un DIP sont très allégées par rapport à celles demandées pour un médicament ou un DM (cf. tableau 1).

I) Description du produit cosmétique (lien clair entre le dossier et le cosmétique) Exemples : nom du produit cosmétique, description de la fonction du produit.	
II) Rapport sur la sécurité du produit (annexe I du règlement 1223/2009)	A) Informations sur la sécurité du produit cosmétique Exemples : formule quantitative et qualitative, caractéristiques physiques/chimiques, stabilité.
	B) Évaluation de la sécurité du produit cosmétique Exemples : conclusion de l'évaluation, avertissements et instructions d'utilisation figurant sur l'étiquette.
III) Description de la méthode de fabrication et déclaration de conformité aux BPF	
VI) Preuves de l'effet revendiqué par le produit cosmétique (lorsque la nature ou l'effet du cosmétique le justifie)	
V) Données relatives aux expérimentations animales (interdites en théorie mais pas en pratique)	

Tableau 1: composition d'un dossier d'information produit (DIP)²³

Le DIP n'est pas sujet à validation par l'ANSM, et ne conditionne pas la mise sur le marché, comme l'est le dossier d'AMM. Cependant, il constitue le reflet du produit cosmétique, notamment lors des inspections de l'ANSM ou de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) qui mutualisent leurs inspections. L'ANSM est chargée de la sécurité sanitaire et évalue les substances, inspecte les acteurs de la filière cosmétique et effectue des contrôles en laboratoire. La DGCCRF, quant à elle, surveille le marché en effectuant des inspections et des contrôles²⁴.

Ce dossier doit être mis à jour régulièrement en fonction des nouvelles données scientifiques disponibles ou des évolutions réglementaires, et doit être conservé dix ans après la date du dernier lot mis sur le marché.

A la différence d'un dossier d'AMM très long et complexe, un DIP peut être automatisable (base de données, moteur de calcul, base de profils toxicologiques) via le logiciel COSMETIC Factory et représente à cet effet un avantage pour l'industriel qui se voit offrir la possibilité d'une simplification du processus administratif.

Les cosmétiques sont vendus en pharmacie, parapharmacie ou GMS (Grandes et moyennes surfaces) sans ordonnance, n'entraînant pas une prise en charge du remboursement par l'Assurance maladie (hors monopole pharmaceutique).

Le fabricant peut donc fixer son prix librement et se positionner rapidement sur le marché.

Concernant la cosmétovigilance, la personne responsable et tous les distributeurs ont l'obligation de déclarer sans délai à l'ANSM, les effets indésirables, le nom du cosmétique ainsi que les actions correctives déployées (article 23 du règlement 1223/2009). Cette transmission d'informations a pour objectif de cibler plus facilement les entreprises à inspecter en fonction du nombre et du type d'effets indésirables déclarés.

Section II – Le complément alimentaire

Afin de pouvoir commercialiser un complément alimentaire, celui-ci doit au préalable obligatoirement être déclaré à la DGCCRF (via Télécare), conformément aux exigences des articles 15 et 16 du décret n° 2006-352²⁵. Les modalités de transmission des déclarations sont définies par l'arrêté du 14 juin 2006²⁶. Cela permet à l'organisme inspecteur de connaître la composition exacte du produit et ainsi limiter l'accès aux produits dangereux. Le directeur de la DGCCRF, dans un délai de 2 mois après réception de la déclaration du fabricant, peut autoriser ou non la commercialisation du complément alimentaire. Si l'agence ne donne pas de réponse dans les deux mois suivant l'envoi de la déclaration, l'autorisation est considérée comme octroyée implicitement.

A l'instar des cosmétiques, et contrairement au médicament ou au DM, l'accès au marché des compléments alimentaires ne nécessite pas l'envoi d'un dossier vers une autorité compétente. L'industriel se doit de fournir lors des inspections toute la documentation prouvant la conformité du complément alimentaire avec les dispositions réglementaires²⁷.

La réglementation relative aux documents et preuves scientifiques que l'industriel doit en permanence avoir en sa possession est vaste et dépend de la nature de chaque constituant. Ci-après, l'exemple d'un complément alimentaire à base de plantes.

Documentation	Textes en vigueur
I) Modules qualité (préparation de plante et produit fini) Exemples : description de la plante, de la matière première végétale utilisée pour la fabrication de la préparation de plante, procédé de fabrication de la plante.	Annexe II de l'arrêté plantes du 24 juin 2014
II) Module sécurité Exemples : données relatives aux niveaux d'exposition, données toxicologiques.	Annexe III de l'arrêté plantes du 24 juin 2014
III) Module allégation Justification des allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires basées sur de la littérature scientifique.	Règlement 1924/2006

Tableau 2: composition d'un dossier relatif au complément alimentaire à base de plantes

L'annexe du règlement 1924/2006 détaille la liste des allégations nutritionnelles et de santé autorisées. Cependant, si l'allégation de santé choisie par l'industriel ne figure pas dans cette liste, il doit constituer un dossier de demande d'allégation à la DGCCRF (pour la France). Après consultation de l'agence, le dossier est analysé par l'EFSA (*European Food Safety Authority*) avec pour objectif l'acceptation ou le refus de la nouvelle allégation. A noter, que ce dossier doit être le reflet de preuves scientifiques pertinentes de l'allégation.

L'industriel a deux possibilités. Soit de choisir une allégation nutritionnelle ou de santé présente dans la liste positive afin d'éviter la réalisation d'un dossier pour une nouvelle allégation. Soit, de tenter la validation par l'EFSA d'une nouvelle allégation dans le but de devenir titulaire exclusif de l'allégation pendant 5 ans.

Cependant, l'industriel doit être sûr de lui car les exigences concernant les preuves scientifiques, dont la présence d'essais cliniques, sont très élevées et entraînent la plupart

du temps un rejet du dossier (non pertinence des essais cliniques). C'est pour cela, qu'une entreprise pharmaceutique habituée aux essais cliniques maîtrise davantage ce type de processus par rapport à d'autres types d'entreprise (i.e., agroalimentaire), ce qui accroît ses chances de réussite.

L'une des possibilités pour l'industriel est de solliciter des « *Contract Research Organization* » (CRO) afin de sous-traiter des essais cliniques à des experts, mais entraînant une forte augmentation des coûts.

Comme pour le cosmétique, le complément alimentaire n'est pas remboursé par l'Assurance maladie, et est hors du monopole pharmaceutique. L'un des principaux avantages pour l'industriel est le gain de temps concernant la mise sur le marché effective de son produit.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a lancé en 2009 un dispositif de nutrivigilance, afin de surveiller les effets indésirables déclarés par les professionnels de santé et liés aux compléments alimentaires. Ainsi, l'ANSES réalise des expertises et publie des recommandations²⁵.

Il existe un système de vigilance relatif aux différents produits précédemment cités (médicament, DM, cosmétique ou encore complément alimentaire). L'industriel doit donc effectuer le suivi de son produit de santé sur le marché et en informer l'organisme régulateur. Cependant, les effets indésirables en lien avec les cosmétiques ou les compléments alimentaires restent en moyenne moins nombreux que ceux alloués aux médicaments ou aux dispositifs médicaux, entraînant un travail de vigilance allégé.

TROISIÈME PARTIE : ORIENTATION DE LA STRATEGIE DE COMMUNICATION EN FONCTION DU STATUT DU PRODUIT DE SANTE

CHAPITRE PREMIER: Cadre relatif à la promotion du médicament et du dispositif médical

Section I - Le champ du grand public (GP)

La définition de la publicité concernant le médicament à usage humain est indiquée dans l'article L.5122-1 du CSP. Il s'agit de « *toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur* ».

La définition de la publicité concernant le dispositif médical est, quant à elle, explicitée dans l'article L.5213-1 du CSP, comme « *toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou l'utilisation de ces dispositifs, à l'exception de l'information dispensée dans le cadre de leurs fonctions par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur* ».

Ainsi, nous nous apercevons que ces définitions relatives au médicament à usage humain et au dispositif médical ont été séparées en deux articles différents par les législateurs mais restent très similaires.

La publicité en faveur des médicaments auprès du GP est assujettie à un contrôle par l'ANSM a priori, permettant l'obtention d'un visa GP.

Les médicaments concernés doivent respecter trois conditions cumulatives (article L. 5122-6 du CSP), à savoir

- ne pas être soumis à prescription médicale obligatoire
- ne pas être remboursés par les régimes obligatoires d'assurance maladie

- l'AMM ne doit pas comporter d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité en raison d'un risque possible pour la santé publique.

Cependant, les médicaments ayant pour indication la lutte contre le tabagisme et certains vaccins bénéficient d'une publicité, dite libre (sans restriction), sous certaines conditions.

Ci-après, un exemple issu du milieu de l'officine, permettant d'illustrer les conditions précitées.

« Un pharmacien qui faisait distribuer, à l'intérieur de la galerie marchande où était implantée son officine, des prospectus faisant la promotion de spécialités relevant de la liste I des substances vénéneuses, dont la publicité est interdite auprès du grand public a été sanctionné. La mention portée sur ledit prospectus (Demandez le label AMM exclusif pharmacie), constitue un détournement inadmissible de la notion d'AMM à des fins purement marchandes (CNOP, 26/09/2005) »²⁸.

La réglementation concernant la publicité relative à un médicament à usage humain est très stricte et laisse peu de marge de manœuvre à l'industriel. La réglementation relative au DM, quant à elle, tend progressivement à rejoindre les mêmes niveaux d'exigence.

En effet, aux termes de l'article L.5213-3 du CSP, *« ne peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du public les dispositifs médicaux pris en charge ou financés, même partiellement, par les régimes obligatoires d'assurance maladie, à l'exception des dispositifs médicaux présentant un faible risque pour la santé humaine dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ».*

Selon l'arrêté du 24 septembre 2012²⁹, fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine, la publicité auprès du GP est soumise à autorisation préalable, pour les produits de comblement des dépressions cutanées.

Par conséquent, comme pour les médicaments, les dispositifs médicaux entrant dans le champ du remboursable ne peuvent faire l'objet d'une publicité pour le public (sauf exceptions).

L'une des stratégies pour laquelle l'industriel pourrait opter, afin de pallier à une réglementation très contraignante de la publicité concernant le médicament à usage humain ou le DM, serait d'établir de l'information institutionnelle.

Selon l'article R. 5124-67 du CSP, l'information institutionnelle doit « *revêtir un caractère scientifique, technique ou financier et ne pas avoir pour objet la promotion d'un médicament. Elle ne peut mentionner les médicaments de l'entreprise ainsi que ses perspectives et domaines de recherche et développement qu'à la condition que cette mention n'ait pas un caractère promotionnel mais informatif* »³⁰.

Cependant, le cadre de l'information institutionnelle est également strict car l'industriel est restreint à n'utiliser que le nom de spécialité, la dénomination commune internationale et la classe thérapeutique. Toute autre information serait considérée à caractère promotionnel²⁸.

Section II - Le champ des professionnels de santé (PM)

La promotion d'un médicament ou d'un DM aux PM est très encadrée par les agences de santé, notamment à cause des nombreuses dérives dans le passé des industriels auprès de ceux-ci, sous forme de différents types d'avantages.

Conformément à l'article L. 5122-9 du CSP, la publicité pour un médicament envers les professionnels de santé est soumise à un contrôle a priori de l'ANSM, en vue de l'obtention d'un visa PM. A noter que les modalités de contrôle permettant l'obtention de ce dernier ont été renforcées par la loi du 29 décembre 2011³¹, dite « loi Bertrand » et le décret 2012-741³².

Pour les DM, la publicité envers les PM doit passer par un contrôle a priori pour ceux inscrits sur une liste présentant un risque important pour la santé. Pour les autres DM, la publicité est soumise à un contrôle a posteriori.

Aux termes de l'arrêté du 24 septembre 2012²⁷, fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine, la publicité auprès des PM est soumise à autorisation préalable pour de nombreux produits. Nous pouvons citer, par exemple, le défibrillateur cardiaque implantable, le stent coronaire, l'implant mammaire ou encore les prothèses (cheville, genou, hanche, épaule).

L'industriel peut, dans le cadre de la promotion d'un médicament ou d'un DM auprès des PM, déployer la stratégie de la visite médicale.

D'une part, concernant le médicament, elle consiste à les promouvoir par la délivrance d'une information médicale de qualité et à en assurer le bon usage auprès des acteurs de santé³³.

Ainsi, lorsque des médicaments ne peuvent pas faire l'objet d'une publicité grand public, les visiteurs médicaux représentent des intermédiaires primordiaux dans le démarchage ou la prospection de médicaments, entre les industriels et les PM.

De plus, la bonne conformité des laboratoires vis-à-vis de la charte de la visite médicale³⁴ est un enjeu crucial pour ces derniers car les sanctions peuvent être importantes (*i.e.*, jusqu'au déremboursement du produit). Cette charte stipule les différents aspects concernant la présentation, l'information et la promotion relatives aux médicaments remboursables entre les visiteurs médicaux d'une part et les médecins de l'autre, dans le but de concourir à la qualité des traitements, tout en évitant le mésusage et les dépenses inutiles.

D'autre part, le décret n° 2018-864³⁵ précise les modalités en lien avec la visite médicale dans le secteur du DM incluant la présentation, l'information ou la promotion des DM soumis à remboursement par l'assurance maladie en France.

Ainsi, sur le même principe que pour le médicament, une charte de la visite médicale pour les dispositifs médicaux à usage individuel, en lien avec le décret précité, doit voir le jour très prochainement.

CHAPITRE II : Cadre relatif à la promotion des autres produits de santé

Section I - Une réglementation plus souple

La publicité concernant les autres produits de santé (*i.e.*, sauf médicament et DM) doit se conformer à un cadre général du droit commun de la promotion.

En effet, il existe des dispositions relatives à la publicité au sein du Code de la consommation.

Ainsi, l'article L. 121-1 du Code de la consommation précise qu'une publicité est trompeuse si elle « *repose sur des allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur* » ou si « *compte tenu des limites propres au moyen de communication utilisé et des circonstances qui l'entourent, elle omet, dissimule ou fournit de façon inintelligible, ambiguë ou à contretemps une information substantielle ou lorsqu'elle n'indique pas sa véritable intention commerciale dès lors que celle-ci ne ressort pas déjà du contexte* ».

De plus, l'article R. 4235-58 du Code de la santé publique (article 58 du Code de déontologie des pharmaciens) indique que, la publicité pour les produits ou articles dont la vente n'est pas réservée aux pharmaciens est admise à condition de :

- Demeurer loyale ;*
- Se présenter sur un support compatible avec la dignité de la profession ;*
- Observer tact et mesure dans sa forme et son contenu ;*
- Ne pas être trompeuse pour le consommateur."*

Ci-dessous, un autre exemple issu du milieu de l'officine, d'une dérive illustrant le non-respect des articles précités.

« A ainsi été sanctionnée la mise à disposition dans l'officine de tracts publicitaires présentant, sous le titre, Notre sélection du mois, indistinctement et sur le même plan, les prix de divers produits de parapharmacie et de médicaments. Une telle présentation est source de confusion pour la clientèle (CNOP, 15/03/2010) »³⁶.

Section II – Focus sur le cosmétique et le complément alimentaire

A la différence du médicament et du DM, les cosmétiques ainsi que les compléments alimentaires ne sont pas remboursables par les organismes de santé. Ainsi, il n'existe pas de règles spécifiques de promotion en lien avec la catégorie GP ou à celle des PM.

Concernant le cosmétique, l'industriel doit suivre les exigences de l'autorité de régulation professionnelle de la publicité (ARPP), notamment en ce qui concerne les mentions et renvois obligatoires. Ceux-ci, se composent des règles générales de lisibilité, des règles spécifiques selon le support utilisé et des règles d'intelligibilité³⁷.

Les allégations publicitaires doivent respecter les dispositions de la dernière version du « *Manual on the scope of application of the Cosmetics Directive 76/768/EEC*³⁸ ».

De plus, et selon le règlement n° 655/2013, l'industriel doit faire en sorte que les informations qui sont transmises aux utilisateurs finaux par les allégations soient utiles, compréhensibles et dignes de foi et qu'elles leur permettent de décider en connaissance de cause et de choisir les produits qui correspondent le mieux à leurs besoins et attentes. Aussi, les allégations concernant l'efficacité ou d'autres caractéristiques des produits cosmétiques ne doivent pas être trompeuses pour les consommateurs. En conséquence, les allégations sous forme de textes, de dénominations, de marques, d'images et autres signes sur l'étiquetage, pour la publicité ne peuvent être utilisées pour attribuer aux produits cosmétiques des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas³⁹.

En France, l'ANSES et le bureau de vérification de la publicité (BVP) veillent au contrôle de la publicité des compléments alimentaires. Le premier organisme évalue le caractère scientifique de l'allégation tandis que le second contrôle le bon respect de la mise en forme publicitaire de l'allégation.

Par le passé, la gestion des allégations de santé pour un complément alimentaire était soumise à l'avis de l'ANSES, orientant la prise de décision de la DGCCRF concernant la possible commercialisation du produit. Actuellement, cette mission de gestion des demandes d'utilisation d'une allégation santé est gérée par l'EFSA.

Le respect, par l'industriel, des allégations santé concernant le complément alimentaire est l'élément central à surveiller lors de la mise en place de la publicité.

En effet, et aux termes de l'article 10 du règlement (CE) 1924/2006, nous apprenons que « *les allégations de santé ne sont autorisées que si les informations suivantes figurent sur la publicité :*

- *une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain ;*
- *la quantité de la denrée alimentaire concernée et le mode de consommation requis pour obtenir l'effet bénéfique allégué ;*
- *s'il y a lieu, une indication à l'attention des personnes qui devraient éviter de consommer la denrée alimentaire en question, et*
- *un avertissement approprié pour ce qui concerne les produits susceptibles de présenter un risque pour la santé en cas de consommation excessive ».*

A noter que pour les cosmétiques ou pour les compléments alimentaires, et selon les recommandations du BVP⁴⁰ pour les allégations de santé, ces dernières doivent faire preuve de,

-clarté : « *La publicité doit pouvoir être distinguée comme telle, quels qu'en soient la forme ou le support* ».

-véracité : « *La publicité doit proscrire toutes les allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur le consommateur sur les propriétés d'un produit* ».

-objectivité : « *La publicité ne doit pas présenter de manière excessive ou trompeuse l'action du produit sur le corps humain* ».

-loyauté : « *La publicité ne doit pas dénigrer d'autres produits en impliquant, notamment, que ceux-ci sont incapables de contribuer à une bonne santé* ».

En résumé, que ce soit pour le cosmétique ou pour le complément alimentaire, les règles relatives à la promotion sont plus souples que pour le médicament ou le DM et sont centrées sur la conformité des allégations avec la réglementation en vigueur.

QUATRIÈME PARTIE : METHODOLOGIE DE L'ATTRIBUTION D'UN STATUT REGLEMENTAIRE ET ILLUSTRATIONS CONCRETES

CHAPITRE PREMIER: Etapes clés de la réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire

La finalité de cette réflexion pour l'industriel est l'attribution du statut réglementaire le plus adéquat possible, lui permettant de mettre sur le marché son produit de santé en étant conforme à la réglementation en vigueur. Ce processus entraîne nécessairement la compréhension de chaque constituant du produit et leur rôle.

Les étapes succinctes amenant à cette finalité peuvent être résumées avec le schéma suivant:

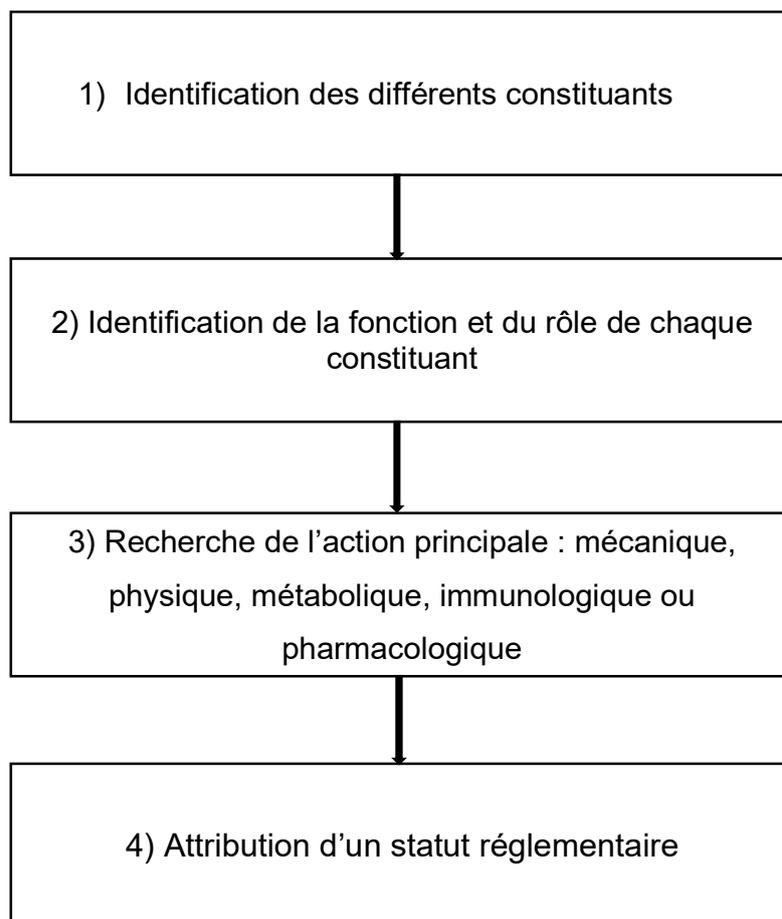


Figure 7 : Schéma général illustrant les différentes étapes aboutissant à l'attribution d'un statut réglementaire pour un produit de santé

In fine, trois cas sont possibles:

- Soit le produit est composé d'un seul constituant et entre dans une catégorie connue au vu de sa fonction principale. Par exemple, le DM si l'action principale est mécanique.
- Soit le produit est composé d'un seul constituant novateur, sans cadre réglementaire défini.

Deux possibilités s'offrent ainsi à l'industriel, sous réserve de certaines conditions, qui sont de l'intégrer dans une catégorie existante ou de créer un nouveau statut réglementaire (*i.e.*, discussion avec les agences européenne ou nationale).

- Soit le produit constitue une combinaison novatrice, *i.e.*, un produit qui combine des composants ayant un statut réglementaire différent. A cet effet, l'industriel devra rattacher son produit à un statut réglementaire en fonction de l'action principale exercée du produit.

CHAPITRE II : Illustrations concrètes issues du milieu industriel

Section I – Interface Médicament/DM : Patch Durogesic® (produit combiné)

§1. Identification des différents constituants

Le produit « Patch Durogesic® » se compose de deux constituants :

- une substance qui se nomme le fentanyl, à un dosage entre 12 à 100 µg/h ;
- un dispositif transdermique qui se compose d'une couche externe (film de polyester/copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle et un film de polyester siliconé) et d'une couche interne (adhésif polyacrylate).

§2. Identification de la fonction et du rôle de chaque constituant

-Le fentanyl est un antalgique puissant dérivé de la morphine, qui interagit principalement sur les récepteurs morphiniques μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses.

➡ Substance dont l'action est pharmacologique.

-Le dispositif transdermique a pour unique fonction l'administration de la substance.

➡ Dispositif dont l'action est mécanique.

§3. Recherche de l'action principale

Ce produit combiné constitue une association entre une substance médicamenteuse et un dispositif transdermique (ou patch). Celui-ci a uniquement pour rôle d'administrer de façon prolongée le fentanyl, qui lui a une action purement pharmacologique.

Ainsi, le rôle du fentanyl étant de soulager les douleurs, représente l'action principale tandis que le rôle du patch est uniquement d'assister l'effet du médicament et, est donc considéré comme secondaire.

§4. Attribution d'un statut réglementaire

L'article premier (point neuf) du règlement 2017/745 relatif au dispositif médical stipule que :

« Si le dispositif destiné à l'administration d'un médicament et le médicament sont mis sur le marché de telle sorte qu'ils forment un produit intégral unique qui est destiné à être exclusivement utilisé dans l'association donnée et qui n'est pas réutilisable, ce produit intégral unique est régi par la directive 2001/83/CE ou par le règlement (CE) n° 726/2004, selon le cas. Dans ce cas, les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du présent règlement s'appliquent pour ce qui est de la sécurité et des performances de la partie du produit intégral unique qui constitue le dispositif ».

Ainsi, le patch Durogesic® a pour statut réglementaire le « médicament » au vu de sa fonction principale.

Section II – Interface Médicament/Complément alimentaire : Circadin®/Arkorelax® sommeil

§1. Identification des différents constituants

Le Circadin® et l'Arkorelax® sommeil sont deux produits à base de mélatonine.

§2. Identification de la fonction et du rôle de chaque constituant

La mélatonine est une hormone produite naturellement par la glande pinéale, qui participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit.

§3. Recherche de l'action principale

L'Arkorelax® sommeil, contenant 1 mg de mélatonine, revendique qu'il « facilite l'endormissement ».

En 2012, l'EFSA estime, qu'à un dosage de 1 mg de mélatonine, les compléments alimentaires peuvent «contribuer à réduire le temps d'endormissement», à condition d'être pris avant le coucher⁴¹.

Le Circadin®, contenant 2 mg de mélatonine, est indiqué pour le « traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus ».

§4. Attribution d'un statut réglementaire

Leur forme galénique (*i.e.*, en comprimé) administrée par voie orale, ne permet pas de différencier le médicament du complément alimentaire, l'indicateur clé de différenciation étant ici le dosage.

Ainsi, à un dosage inférieur à 2mg de mélatonine, l'industriel doit prendre en compte les effets physiologiques de la mélatonine et qualifier son produit en complément alimentaire (Arkorelax® sommeil), tandis qu'à un dosage supérieur ou égal à 2mg, ce dernier doit considérer le caractère pharmacologique de nature à qualifier le produit en médicament (Circadin®).

Section III – Interface Médicament/Cosmétique : Colgate total®/Fluocaril Bi-fluoré 250

§1. Identification des différents constituants

Colgate total® et Fluocaril Bi-fluoré 250® contiennent les composants habituels d'un dentifrice (glycérine, zinc, silice, propylène glycol etc.) et du fluor.

§2. Identification de la fonction et du rôle de chaque constituant

Le fluor renforce l'action du brossage sur les dents, s'incorpore peu à l'émail et combat les fermentations dans la plaque dentaire. Il protège ainsi les dents des enzymes et des acides sécrétés par les bactéries⁴².

§3. Recherche de l'action principale

Colgate total®, contenant 1 450 ppm de fluor, aide à combattre activement les bactéries sur vos dents, votre langue, vos joues et vos gencives pendant 12 heures.

Fluocaril Bi-fluoré 250, contenant 2 500 ppm de fluor, est utilisé dans le traitement préventif de la carie dentaire.

§4. Attribution d'un statut réglementaire

Dans ce cas encore, c'est le dosage qui détermine le statut réglementaire du produit de santé. Ainsi, Colgate total® est considéré comme un cosmétique car il possède moins de 1500 ppm de fluor (1450 ppm) tandis que Fluocaril Bi-fluoré 250 est considéré comme un médicament en raison d'un dosage à plus de 1500 ppm de fluor (2500 ppm)⁴³.

Conclusion

La qualification d'un produit de santé n'est pas chose aisée pour l'industriel, tant le champ des possibles, est vaste et diversifié.

Le cheminement vers l'attribution d'un statut réglementaire relatifs aux produits de santé débute par l'analyse des définitions et de la jurisprudence de ces derniers. En effet, l'industriel est parfois dans l'obligation de choisir un statut réglementaire car la définition est sans équivoque et directement corrélée avec le produit. A l'inverse, l'industriel se retrouve de plus en plus dans des zones de doute, tant la diversification des statuts réglementaires s'accroît et les contraintes liées à certains types de produits de santé s'alourdissent. *De facto*, il convient à l'industriel de se livrer à une analyse plus exhaustive, comme par exemple, les modalités de mise sur le marché et de promotion relatives à chaque statut.

Celles-ci, sont très différentes en fonction du produit de santé, engageant des contraintes financières et temporels plus ou moins fortes.

Aussi, les réglementations relatives aux médicaments ainsi qu'aux dispositifs médicaux sont les plus lourdes. En parallèle, le déremboursement progressif par l'Assurance maladie de ces deux classes de produits s'intensifie d'année en année. *A contrario*, les cosmétiques et les compléments alimentaires bénéficient d'une réglementation beaucoup plus souple et entrent dans le domaine de l'automédication, qui ne cesse de progresser ces dernières années.

ANNEXES

Annexe I – Principales catégories de médicaments en fonction de leur mode de préparation spécifique

-Spécialité pharmaceutique : « *tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale* » (article L. 5111-2 du CSP).

-Préparation magistrale :

Définition européenne : « *médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé* » (article 3 de la directive 2001/83/CE). Cette définition exclut le champ de la sous-traitance.

Définition française : « *tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12.....* » (article L.5121-1 du CSP).

Annexe II – Principales catégories de médicaments en fonction de leur composition ou de leur nature particulière

Directive 2001/83/CE

- **Médicament générique** : « *un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité...* ».

- **Médicament biologique** : « *est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicament biologique les médicaments immunologiques, les médicaments dérivés du sang et du plasma humains, ainsi que les médicaments de thérapie innovante* ».

- **Médicament homéopathique** : « *tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes* ».

- **Médicament à base de plantes** : « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ».

- **Médicament radiopharmaceutique** : « *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs), incorporés à des fins médicales* ».

Annexe III – Définitions relatives aux principales familles présentes au sein des DM

Règlement (UE) 2017/745

- **Dispositif sur mesure** : « *tout dispositif fabriqué expressément suivant la prescription écrite de toute personne habilitée par la législation nationale en vertu de ses qualifications professionnelles, indiquant, sous sa responsabilité, les caractéristiques de conception spécifiques, et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé et exclusivement en réponse aux besoins et à l'état de santé de ce patient.* »

- **Dispositif actif** : « *tout dispositif dont le fonctionnement dépend d'une source d'énergie autre que celle générée par le corps humain à cette fin ou par la pesanteur et agissant par modification de la densité de cette énergie ou par conversion de celle-ci. Les dispositifs destinés à la transmission d'énergie, de substances ou d'autres éléments, sans modification significative, entre un dispositif actif et le patient ne sont pas réputés être des dispositifs actifs. Les logiciels sont aussi réputés être des dispositifs actifs.* »

- **Dispositif implantable** : « *tout dispositif, y compris ceux qui sont absorbés en partie ou en totalité, destiné:*

- *à être introduit intégralement dans le corps humain, ou*
- *à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil, par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention. Est également réputé être un dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.* »

- **Dispositif invasif** : « *tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps.* »

Directive 98/79/CE

- **Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV)** : « *Tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information:*

- *concernant un état physiologique ou pathologique ou*
- *concernant une anomalie congénitale ou*
- *permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou*
- *permettant de contrôler des mesures thérapeutiques ».*

BIBLIOGRAPHIE

DIRECTIVES ET REGLEMENTS

Directives

Directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (J.O. L 262, du 27 septembre 1976, p.169).

Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (J.O. L 311, du 28 novembre 2001, p.67).

Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (J.O. L 136, du 30 avril 2004, p.34).

Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (J.O. L 22, du 09 février 1965, p.369).

Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (J.O. L 169, du 12 juillet 1993, p.1).

Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (J.O. L 189, du 20 juillet 1990, p.17).

Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (J.O. L 331, du 7 décembre 1998, p.1).

Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (J.O. L 183, du 12 juillet 2002, p.51).

Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (OJ L 262, 27.9.1976, p. 169).

Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (J.O. L 247, du 21 septembre 2007, p.21).

Règlements

Règlement (CE) 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (J.O. L 342, 22 décembre 2009, p.59).

Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) 178/2002 et le règlement (CE) 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (J.O. L 117, du 05 mai 2017, p.1).

Règlement (CE) 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires (J.O. L 12, du 18 janvier 2017, p.3).

Règlement (CEE) 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (J.O. L 214, du 24 août 2014, p.1).

Règlement (CE) 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (J.O. L 136, du 30 avril 2004, p.1).

Règlement (UE) 655/2013 de la commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées (J.O. L 190, du 11 juillet 2013, p. 31).

Règlement (CE) 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires (J.O. L 404, du 30 décembre 2006, p. 9).

Règlement (UE) 655/2013 de la commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées (J.O. L 190, du 11 juillet 2013, p. 31).

- 1 WHO. Constitution, qui sommes-nous ? <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/constitution>, consulté le 13 avril 2019
- 2 Cass.Crim. 28 mai 1968 : Bull. crim. n°178.
- 3 CJCE, arrêt Van Bennekom, 30 novembre 1983, aff. C-227/82, Rec.p.03883.
- 4 Cass.Crim. 22 février 2011. 10-83.767.
- 5 POLE DES TECHNOLOGIES MEDICALES. Le marché français des dispositifs médicaux. <http://www.pole-medical.com/dm.html>, consulté le 12 novembre 2019.
- 6 EUROPEAN COMMISSION. Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/35582>, consulté le 17 novembre.
- 7 EUROPEAN COMMISSION. Medical devices: guidance document, borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. http://www.meddev.info/_documents/2_1_3_rev_3-12_2009_en.pdf, consulté le 17 novembre.
- 8 Loi n°75-604 du 10 juillet 1975 relative à la fabrication et à la distribution des produits cosmétiques (J.O. 11 juillet 1975)
- 9 MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Produits cosmétiques. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/produits-cosmetiques>, consulté le 11 novembre 2019
- 10 EU-JAPAN CENTRE FOR INDUSTRIAL COOPERATION. Guidebook for Exporting/Importing Cosmetics to Japan. <https://www.eu-japan.eu/sites/default/files/publications/docs/cosmetics-japan.pdf>, consulté le 03 décembre 2019.
- 11 Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, (J.O. 25 mars 2006).
- 12 Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi, (J.O. 17 juillet 2014).
- 13 Arrêté royal du 29 août 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (M.B. 21.XI.1997).
- 14 LEEM. Recherche et développement. <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>, consulté le 14 décembre 2019.
- 15 GSK. L'accès au marché d'un médicament. <https://www.kjer-france.org/wp-content/uploads/2013/03/Etapes-AMM.pdf>, consulté le 17 décembre 2019.
- 16 LEEM. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM). <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>, consulté le 27 décembre 2019.
- 17 EMA. ICH Topic M 4 Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Organisation CTD. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m-4-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-organisation-ctd-step-5_en.pdf, consulté le 29 décembre 2019.
- 18 LEEM. Accès au marché. <https://www.leem.org/acces-au-marche>, consulté le 29 décembre 2019.

- 19 Jena A, Calfee J, Mansley E et Philipson T. 'Me-Too' Innovation in Pharmaceutical Markets. Forum Health Econ Policy. 2009; 12(1): 5.
- 20 Etienne Nouguez. La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques. L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons. Revue française des affaires sociales, La documentation française, 2007, pp.99-121.
- 21 ANSM. L'évaluation des médicaments génériques. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1), consulté le 22 décembre 2019
- 22 HAS. Parcours du dispositif médical en France - Guide pratique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf, consulté le 01 janvier 2020.
- 23 Cosmacée. Tout savoir sur le DIP Cosmétique (Dossier d'Information Produit). <https://www.cosmaee.fr/dossier-information-produit-dip-cosmetique/>, consulté le 04 janvier 2020.
- 24 DGCCRF. Contrôle des produits cosmétiques. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-des-produits-cosmetiques>, consulté le 06 janvier 2020.
- 25 Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, (J.O. 25 mars 2006).
- 26 Arrêté du 14 juin 2006 relatif aux modalités de transmission des déclarations de première mise sur le marché des compléments alimentaires, (J.O. 18 juin 2006).
- 27 ANSES. Les compléments alimentaires. <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-0>, consulté le 24 janvier 2020.
- 28 ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. Le code de déontologie commenté, cahier n°3. <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/79506/493220/version/3/file/Cahier+th%C3%A9matique+3+-+Code+de+d%C3%A9ontologie+comment%C3%A9.pdf>, consulté le 11 avril 2020.
- 29 Arrêté du 24 septembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5213-4 du code de la santé publique, (J.O. 3 octobre 2012).
- 30 ANSM. Information institutionnelle des entreprises pharmaceutiques. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels-de-sante/Recommandations-generales/Information-institutionnelle-des-entreprises-pharmaceutiques>, consulté le 22 février 2020.
- 31 Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, (J.O. 30 décembre 2011).
- 32 Décret n° 2012-741 du 9 mai 2012 portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain, (J.O. 10 mai 2012).
- 33 LEEM. Quelle est l'utilité de la visite médicale ? https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-88.pdf, consulté le 04 mars 2020.
- 34 LEEM. Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. https://www.leem.org/sites/default/files/2018-02/charte%20vm%20signee%2015%2010%202014%20%283%29_1.pdf, consulté le 4 mars 2020.
- 35 Décret n° 2018-864 du 8 octobre 2018 relatif aux pratiques de présentation, d'information ou de promotion en faveur des produits de santé et des prestations éventuellement associées (J.O. 9 octobre 2018).

- 36 ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. Le code de déontologie commenté, cahier n°3. <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/79506/493220/version/3/file/Cahier+th%C3%A9matique+3+-+Code+de+d%C3%A9ontologie+comment%C3%A9.pdf>, consulté le 11 avril 2020.
- 37 ARPP. Recommandations mentions et renvois. <https://www.arpp.org/nous-consulter/regles/regles-de-deontologie/mentions-et-renvois/>, consulté le 8 mars 2020.
- 38 *Manual on the scope of application of the cosmetics regulation (EC) no 1223/2009 (art. 2(1)(a))*, consulté le 8 mars 2020.
- 39 ANSM. Réglementation des produits cosmétiques. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf, consulté le 9 mars 2020.
- 40 CAIRN. Recommandations du BVP. <https://www.cairn.info/revue-legicom-2007-2-page-119.htm#>, consulté le 16 mars 2020.
- 41 ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>, consulté le 12 avril 2020.
- 42 VIDAL. Fluocaril bi-fluoré 250. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-obiflu01-FLUOCARIL-BI-FLUORE-250.html>, consulté le 13 avril 2020.
- 43 AFSSAPS. Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf, consulté le 13 avril 2020.

Serment de Galien

Serment de Galien, prononcé par les étudiants en pharmacie, à la fin de la soutenance de leur thèse d'exercice.

A graphic with a light background and a large, faint, golden caduceus in the center. The text is arranged around the caduceus. In the bottom right corner, there is a circular logo of the Ordre national des pharmaciens, featuring a green caduceus and the text 'Ordre national des pharmaciens' below it.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

(Source : Ordre national des pharmaciens)

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire : 2019/2020

Nom : DELPLACE

Prénom : Kévin

Titre de la thèse : Statuts réglementaires des produits frontières : stratégie industrielle et illustrations concrètes.

Mots-clés : Produits frontières (médicament, dispositif médical, cosmétique, complément alimentaire) – statuts réglementaires – stratégie industrielle - mise sur le marché – publicité – balance bénéfice/risque – contraintes réglementaires - illustrations concrètes.

Résumé :

Le but de cette thèse est de montrer, les choix (ou compromis) possibles de l'industriel afin qu'il se retrouve dans le scénario idéal, c'est-à-dire qu'il se positionne sur le statut réglementaire le plus adéquat en fonction des propriétés intrinsèques qu'ils attribuent ou souhaitent attribuer à son produit. *De facto*, et selon l'appartenance du produit de santé à un statut réglementaire particulier, les considérations financières, temporelles (ou calendériques) ainsi que les contraintes inhérentes à une réglementation, de plus en plus lourde, varieront très fortement. Ainsi, les modalités de mise sur le marché d'un produit de santé ainsi que celles concernant la mise en place de la publicité représentent deux processus retenus dans cette thèse dans le but d'illustrer la gradation des difficultés que pourraient éprouver l'industriel à mettre un produit sur le marché.

Membres du jury :

Président : **Monsieur Eric SERGHERAERT**, Professeur des Universités en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

Directrice de thèse : **Madame Hélène LEHMANN**, Maître de Conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de l'Université de Lille.

Membres extérieurs : **Monsieur Jean-Yves PABST**, Professeur des Universités en droit et économie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg.

Monsieur Antoine DAURE, Chef de produit junior au sein des laboratoires BAYER à Loos.